

University of Groningen

## Standardization, validation and outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges in children

Vlieg-Boerstra, Berber

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vlieg-Boerstra, B. (2008). *Standardization, validation and outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges in children*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## **Chapter IV      Summary & Samenvatting**

## SUMMARY

In a double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC), the patient is challenged with sequentially increasing amounts of the active suspected allergenic food (or “verum”) and with a placebo food. The active and placebo challenges are conducted in random order and preferably on separate days. Both the patient and the physician are blinded for the sequence of the challenges, until the code is broken at the end of the test. In this test, the patient serves as his/her own control.

The DBPCFC is currently the only objective test to ascertain the presence of food allergy. However, this test is not perfect. Despite this, during the past several decades, the DBPCFC has been regarded as the gold standard for diagnosing food allergy. Several attempts have been made to standardize and validate the test procedure for clinical and scientific purposes. To date, no (universal) protocol for the performance of the DBPCFC has been established. In daily practice, the DBPCFC is conducted in only a limited number of centres. In the Netherlands, there is an increasing interest in performing DBPCFCs. Many centres are currently attending workshops and educational sessions on DBPCFCs, predominantly provided by the UMCG. Specific ready-to-use standardized protocols, including a broad range of validated challenge materials (recipes), incremental scales, as well as guidelines for the assessment of symptoms and termination of challenges are much needed, which may help physicians and dieticians in initiating and performing food challenge tests.

This thesis has been written in the framework of the Food Challenge Unit (FCU) of the University Medical Centre Groningen (UMCG). The aims of this thesis were first, to standardize the procedure of the DBPCFC in children for the FCU of the UMCG and to validate several parameters of the challenge procedure. Secondly, to examine the outcome of approximately 500 DBPCFCs performed from 2002 until 2007 and to formulate practical guidelines and recommendations for the management of food allergy in children.

In chapter II, the development and validation of challenge materials (recipes) for use in DBPCFCs are described. For every recipe, a placebo recipe and an active test food recipe were developed. Recipes with cow’s milk, soymilk, egg, peanut, hazelnut, and wheat were first tested by volunteers from the hospital staff using sensory tests for difference, and subsequently by a professional panel of food tasters in a food laboratory designed for sensory testing. Twenty-seven recipes were developed and tested as valid by the volunteer panel, whereas only 17 of these recipes could be validated by the professional panel. These latter recipes are currently used in DBPCFCs in the UMCG, as well as in some other centres in

the Netherlands.

In chapter III, we commented on the method of sensory testing of recipes for DBPCFCs by other authors, using a non-professional panel of food tasters, and stressed the importance of professional taste panels for reliably validated recipes.

In Chapter IV, we examined the occurrence and features of placebo events in DBPCFCs in children sensitized to the challenged food, and assessed their diagnostic significance in the DBPCFC. For optimal consistency of assessment of challenge results, we devised a standardized algorithm to assess immediate and late onset events following each challenge session. The outcome of the DBPCFC was assessed according to a standardized protocol. In 12.9% of all challenges, placebo events occurred, while 5.4% of the positive active challenges were revealed to be false positive by administration of a placebo challenge. Based on our results and on studies comparing results of open food challenges to DBPCFCs, we concluded that the diagnostic significance of the administration of placebo challenges is not only to identify false positive test results, but more importantly to allow for blinding of the active food challenge. Consequently, fewer events occur during the active food challenges, due to unbiased observations.

In young infants at risk for food allergy, it has been proposed to introduce allergenic foods, such as egg and peanut, gradually into their diets, but no practical dietary advice has been devised. However, severe reactions at first exposure are not uncommon, probably because the doses administered at home are likely to be relatively high for sensitive children. Therefore, in Chapter V, we devised introduction schedules for major allergenic foods for use at home, to be administered in children who are, according to the physician's assessment, eligible to introduce these foods at home. The amounts of foods to be administered were derived from the incremental scales of DBPCFCs as performed in children never exposed to these foods. Detailed written instructions and a reference photograph of the required incrementing amounts of allergenic foods were developed for use at home. Using these introduction schedules, parents portioned initial doses significantly lower than without these introduction schedules. We concluded that the use of these ready-to-use introduction schedules may improve the safety of introduction at home at first exposure, and may be utilized by physicians and dieticians for this purpose.

It is known that complete dietary avoidance is hardly feasible in food allergic patients. In chapter VI, we studied the rate of complete avoidance (before the new European labelling rules of November 2005) of allergic foods in children adhering to a food allergen avoidance diet from birth for allergy prevention. Utilizing food

frequency questionnaires for common allergenic foods, we found that only one third of these children succeeded in avoiding unintentional ingestion of the allergenic foods. All of these children underwent DBPCFCs, 39% were positive. Tolerance of small amounts of allergenic foods did not preclude positive challenge reactions. Dietary assessment does not seem a useful tool in predicting the outcome of DBPCFC in children adhering to an elimination diet.

It is generally assumed, that resolution of anaphylaxis to food is rare, and that challenges should only be performed if the patient is to be believed to have outgrown the food allergy. The purpose of the study in chapter VII was to determine whether the frequency of negative challenge tests in children with anaphylaxis to food is frequent enough to warrant challenge testing, and to document the safety of this procedure. Children with a clear-cut history of anaphylaxis to foods with no indications for resolution of anaphylaxis underwent DBPCFCs. Of the 21 challenges performed, 6 DBPCFCs were negative (29%): 3 for cow's milk, 1 for egg, 1 for peanut, and 1 for wheat. No severe reactions occurred, and no adrenaline was administered. To our knowledge, this is the first study in an otherwise unselected population of children with a history of anaphylaxis to foods, in whom resolution of anaphylaxis to food is assessed by DBPCFCs. We concluded that resolution of anaphylaxis in children may occur, and that assessment of clinical reactivity to food by DBPCFC should be considered in such children, also when there are no indications that they have outgrown their anaphylaxis. DBPCFCs can be performed safely in these children, providing that a very careful protocol is used, and if conducted in centres experienced in performing high-risk food challenges.

In chapter VIII, the main results of this thesis are discussed, and recommendations for future research are made.

## SAMENVATTING

In een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie test (DBPCFC) krijgt een kind oplopende doses van een testvoeding toegediend met daarin het te testen verdachte allergene voedingsmiddel (verum), of zonder het verum (placebovoeding). De volgorde van de verum- en placeboprovocaties worden at random bepaald en bij voorkeur op twee verschillende dagen uitgevoerd. Zowel de patiënt als de behandelaar zijn geblindeerd voor de volgorde van de testvoedingen (zij zijn niet op de hoogte van de volgorde van de testvoedingen), totdat aan het einde van de test de code wordt verbroken. Bij deze test fungeert de patiënt als zijn eigen controle.

Tot op de dag van vandaag is de DBPCFC de enige objectieve test om de diagnose voedselallergie te kunnen stellen. Hoewel deze test niet volmaakt is, geldt de DBPCFC sinds enkele decennia als de goud standaard (beste test) voor de diagnostiek van voedselallergie. Er zijn verschillende pogingen ondernomen om deze test te standaardiseren en te valideren om klinische en wetenschappelijke redenen, maar tot op heden bestaat er geen universeel protocol voor het uitvoeren van "de dubbelblinde". In de praktijk wordt de DBPCFC nog slechts in een beperkt aantal centra uitgevoerd. In Nederland is er in toenemende mate belangstelling voor de DBPCFC. Veel centra volgen momenteel workshops en voorlichtingsbijeenkomsten over de DBPCFC, die voor een belangrijk deel worden verzorgd door het UMCG. Voor gebruik op grotere schaal zijn echter specifieke, direct bruikbare, en gestandaardiseerde protocollen nodig (en inmiddels beschikbaar), met daarin opgenomen gevalideerde provocatiematerialen (receptuur), doseerschema's en criteria ter beoordeling van symptomen of beëindiging van een provocatie. Deze protocollen kunnen artsen en diëtisten op weg helpen en ondersteunen bij het (gaan) uitvoeren van voedselprovocatie tests.

Dit proefschrift is geschreven in het kader van de Voedsel Provocatie Unit (VPU) van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Het doel van dit proefschrift was ten eerste om de procedure van de DBPCFC op onderdelen te standaardiseren en te valideren voor kinderen, die in de VPU van het UMCG worden getest op voedselallergie. Het tweede doel was om op basis van uitkomsten van ongeveer 500 DBPCFCs, die van 2002 tot 2007 zijn uitgevoerd, aanbevelingen te doen voor de diagnostiek en behandeling van voedselallergie bij kinderen.

In hoofdstuk II wordt de ontwikkeling en validatie van provocatie materiaal (recepten) voor DBPCFCs beschreven. Hierbij is onderzocht of het te testen allergene voedingsmiddel (verum) onherkenbaar kon worden verwerkt in een testvoeding. Van elk recept zijn een placebo en een verum variant ontwikkeld. Recepten voor provocaties met melk, sojamelk, ei, pinda, hazelnoot en tarwe

werden eerst getest door middel van sensorische verschiltesten door vrijwilligers uit het ziekenhuis, vervolgens door professionele panelleden van een smaakcentrum voor sensorisch onderzoek.

Zevenentwintig recepten werden ontwikkeld en valide bevonden door het vrijwilligers panel. Dat wil zeggen dat het panel de testvoedingen met het verum niet kon onderscheiden van de placebo voedingen. Slechts 17 van deze recepten konden worden gevalideerd door het panel van het smaakcentrum. Deze laatst genoemde recepten worden thans gebruikt bij het uitvoeren van DBPCFCs in het UMCG, en in verschillende andere centra in Nederland.

Hoofdstuk III bestaat uit een door ons ingezonden brief aan een tijdschrift, als reactie op een artikel van andere auteurs, waarin receptuur voor DBPCFCs door een vrijwilligers panel is gevalideerd. Wij hebben benadrukt, dat recepten uitsluitend betrouwbaar kunnen worden gevalideerd met gebruik van een professioneel proefpanel in een professioneel smaakcentrum.

In hoofdstuk IV wordt beschreven hoe vaak wij tijdens DBPCFCs bij kinderen, die voor het geteste voedingsmiddel gesensibiliseerd waren (aantoonbare IgE-antistoffen hadden in het bloed of een reactie hadden in de huidtest), placeboacties hebben waargenomen. Ook wordt de aard van de placeboacties beschreven. Verder wordt de betekenis van deze placebo "reacties" voor de uiteindelijke uitslag van de DBPCFCs beschreven. De waargenomen symptomen tijdens provocaties werden zo uniform en onbevooroordeeld mogelijk beoordeeld aan de hand van een nieuw ontwikkeld en gestandaardiseerd stroomdiagram. Ook de eindbeoordeling van de DBPCFCs vond plaats volgens een in dit hoofdstuk weergegeven protocol. In 12.9% van alle DBPCFCs traden placeboacties op. Hierdoor kon 5.4% van alle positieve verumprovocaties als fout-positief worden ontmaskerd. Op basis van deze resultaten en op basis van studies waarin resultaten van open provocatie onderzoek werden vergeleken met die van DBPCFCs, concludeerden wij dat de diagnostische waarde van het gebruik van placebo's niet alleen bestaat uit het ontmaskeren van fout-positieve reacties op verumprovocaties, maar vooral ook om blinding van de verumprovocatie mogelijk te maken. Hierdoor worden minder (fout-positieve) reacties waargenomen bij de verumprocaties, doordat bevooroordeeling (bias) tijdens de observaties is uitgesloten.

Voor jonge kinderen met een verhoogd risico op voedselallergie geldt het algemene advies om allergene voedingsmiddelen, zoals ei en pinda, voorzichtig in opklimmende hoeveelheden te introduceren in het dieet. Specifieke richtlijnen bestaan hiervoor niet. Het is echter bekend dat een eerste inname van een allergeen voedingsmiddel kan leiden tot ernstige allergische reacties, waarschijnlijk omdat de eerste porties voor gevoelige kinderen relatief hoog zijn.

Om die reden hebben wij in hoofdstuk V introductieschema's voor deze allergene voedingsmiddelen voor thuis gebruik ontwikkeld. Deze schema's kunnen worden gebruikt door kinderen met een verhoogd risico op voedselallergie, maar die, ter beoordeling van de behandelend arts, geen provocatie behoeven. Dit kunnen bijvoorbeeld kinderen zijn met eczeem of met koemelkallergie. De hoeveelheden van de introductieschema's zijn gebaseerd op de doseerschema's van DBPCFCs, uitgevoerd bij kinderen die nog niet eerder het desbetreffende voedingsmiddel hadden gegeten/gedronken. De schema's bestaan uit schriftelijke richtlijnen met daarbij een begeleidende foto, waarop de te verstrekken voedingsmiddelen in opklimmende doses staan afgebeeld. Met behulp van deze schema's bleken de ouders de mediane hoeveelheden van de bedoelde porties nauwkeurig te kunnen portioneren, en de laagste doses significant lager te portioneren dan zonder deze schema's. Wij concludeerden dat het gebruik van deze schema's de veiligheid van thuisintroductie van allergene voedingsmiddelen kan verhogen. Artsen en diëtisten kunnen deze schema's voor dit doel gebruiken.

Het is bekend dat het voor patiënten met voedselallergie bijna niet haalbaar is om allergene ingrediënten volledig te vermijden. In hoofdstuk VI hebben wij onderzocht of ouders van kinderen, die om preventieve redenen allergene voedingsmiddelen vanaf de geboorte uit het dieet van hun kind weglieten, hier in slaagden. Verder hebben wij onderzocht of de mate van eliminatie voorspellend was voor de uitslag van de DBPCFC. Dit onderzoek vond plaats toen de Europese wetgeving voor etikettering van vóór november 2005 nog van kracht was. Met behulp van voedsel frequentie vragenlijsten voor deze allergene voedingsmiddelen stelden wij vast dat maar 1/3 van deze kinderen er in slaagde om deze voedingsmiddelen volledig te vermijden. Alle kinderen uit deze onderzoeksgroep ondergingen DBPCFCs, en 39% reageerde positief. Ook een deel van de kinderen die, zonder dat zij dat merkten, geringe hoeveelheden allergeen voedingsmiddel verdroegen, hadden positieve provocaties. De mate van eliminatie hield geen verband met de uitslag van de provocatie.

Over het algemeen wordt aangenomen, dat anafylaxie voor voeding (een ernstige, in principe levensbedreigende reactie) zelden verdwijnt, en dat voedselprovocaties bij kinderen met anafylaxie alleen dan uitgevoerd moeten worden, als er aanwijzingen zijn dat de voedselallergie is verdwenen. Het doel van het onderzoek (hoofdstuk VII) was om met behulp van DBPCFCs vast te stellen, hoe vaak dubbelblinde voedselprovoaties negatief zijn bij kinderen met anafylaxie voor voeding, of het doen van voedselprovocatie onderzoek dus nodig is, en om te onderzoeken of voedselprovocaties bij deze kinderen veilig kunnen worden uitgevoerd. Kinderen met een duidelijke voorgeschiedenis van anafylaxie voor voeding ondergingen een DBPCFC. Bij geen van de kinderen waren er aanwijzingen dat de anafylaxie was verdwenen, omdat het voedingsmiddel strikt werd gemeden. Van de 21 uitgevoerde



provocaties, waren er 6 negatief (29%): 3 melk provocaties, 1 ei provocatie, 1 pinda provocatie, en 1 tarwe provocatie. Deze kinderen waren hun anafylaxie en hun voedselallergie voor het geteste voedingsmiddel kwijtgeraakt. Er traden geen ernstige reacties op, noch was toediening van adrenaline noodzakelijk.

Voor zover wij kunnen vaststellen is dit de eerste opéénvolgende reeks van kinderen met een voorgeschiedenis van anafylaxie voor voeding, bij wie met behulp van DBPCFCs is vastgesteld hoe vaak de anafylaxie is verdwenen. Wij concludeerden dat anafylaxie voor voeding bij een aanzienlijk deel van de kinderen kan verdwijnen, en dat om die reden bij deze kinderen een voedselprovocatie overwogen moeten worden, ook al zijn er geen indicaties in de dieetvoorgeschiedenis dat de anafylaxie is verdwenen. Dit geldt niet voor kinderen bij wie grote hoeveelheden IgE tegen het voedingsmiddel worden gevonden. Verder concludeerden wij dat DBPCFCs veilig kunnen worden uitgevoerd bij deze kinderen, mits deze volgens een zorgvuldig protocol worden uitgevoerd en plaatsvinden in een centrum met ervaring in het doen van hoogrisico provocaties.

In hoofdstuk VIII worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift bediscussieerd, en zijn aanbevelingen voor toekomstig onderzoek geformuleerd.